

Eindonderzoek opleiding CP

Dit artikel wordt geschreven ter afronding van de opleiding tot circulation practitioner.

Auteur: Bob B.L. Vermazeren
Ziekenhuis: VieCuri MC Venlo
Medisch begeleider: Dr. N. Foudraïne, internist – intensivist
Opleidingsinstelling: CTG, directeur: H. Sloot
Deelname jaar: 2016 -2017



De verschillen in mean arterial pressure bij patiënten met een out of hospital cardiac arrest en toepassing van het milde hypothermie koelprotocol versus het target temperature managementprotocol

Bob B.L. Vermazeren
VieCuri MC, Venlo

Samenvatting

Achtergrond: Target temperature management (TTM) is een belangrijke factor in de behandeling van patiënten die na een out of hospital cardiac arrest (OHCA) op de intensive care worden behandeld. Door de hypothermie is de mortaliteit lager en is er een betere neurologische uitkomst, dan wanneer de temperatuur niet geheel gecontroleerd wordt. De mean arterial pressure (MAP) wordt daarbij gemonitord en er wordt gestreefd naar een (MAP) van >75 mmHg. Recent is er, naar aanleiding van recente Zweedse multicenter studie, een vernieuwd koelprotocol op de intensive care in VieCuri Venlo geïntroduceerd, waarbij de streef temperatuur niet meer tussen 32-34 °C wordt gehouden, maar rondom de 36 °C voor tenminste 24 uur. Mogelijk heeft dit protocol een effect op de MAP en overige hemodynamische waarden.

Doelstelling: Het vergelijken van de MAP tussen patiënten op de intensive care die behandeld werden met het milde hypothermie koelprotocol 32 – 34°C versus het TTM protocol 32 – 36°C.

Methodes: Het betreft hier een kwantitatief, retrospectief, observationeel onderzoek, uitgevoerd op de intensive care (IC) van VieCuri MC Venlo. *Studie populatie:* 24 patiënten van >18 jaar die opgenomen werden op de intensive care na een OHCA in de periode januari tot juni 2016 en januari tot juni 2017. 13 patiënten zijn gekoeld volgens het oude koelprotocol (32-34°C) en 11 patiënten volgens het nieuwe koelprotocol (32-36°C). De MAP werd gedurende de opname gemonitord en vergeleken tussen beide groepen.

Conclusie: In dit onderzoek werd geen significante relatie aangetoond tussen beide groepen in de MAP. Het koelen van 32-36°C leidt tot mindere vochtbelasting en een verhoogde hartfrequentie.

Inleiding

In Nederland vinden er 7000 – 8000 reanimaties per jaar buiten het ziekenhuis plaats.¹ Hierbij is er een gemiddelde overlevingskans van 23% (levend ontslagen uit het ziekenhuis). In de regio Limburg vonden er in 2013, 435 geregistreerde cardiale reanimaties plaats. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten bedroeg 67 jaar.

Op de IC in VieCuri Venlo worden jaarlijks 50-70 patiënten na een circulatiestilstand opgenomen. Bij verdenking op een acuut coronair syndroom krijgen patiënten een percutane coronaire interventie (PCI). Na deze procedure worden de patiënten opgenomen op de IC mits ze invasief beademd zijn. Indien de patiënt na de circulatiestilstand een EMV-score van minder dan 8 heeft en invasief beademd is, wordt het reanimatie hypothermieprotocol gestart, ongeacht of er een interventie heeft plaatsgevonden. Uit literatuur blijkt dat een temperatuur van >37,6°C schadelijk is voor de post reanimatie patiënt.^{2,3,4,5} Het koelen van een patiënt zorgt voor een verminderde mortaliteit en betere neurologische uitkomst.

De fysiologische reactie van het lichaam tijdens hypothermie is rillen. Rillen zorgt voor temperatuurstijging. Om dit tegen te gaan worden er sedativa en spierverslappers gegeven. Door de sedativa kan de bloeddruk en daarmee ook de MAP dalen. Om dit effect tegen te gaan wordt er vaak volumesuppletie en/of vasopressie gestart. Hierdoor is er een hoger risico op complicaties zoals een bijvoorbeeld nierfalen en decompensatio cordis en daarmee een langere ligduur.⁵

In VieCuri werd voorheen gekoeld tot een temperatuur van 32-34°C. Dit was het zogenaamde 'oude' protocol, ofwel het milde hypothermie koelprotocol. Hierbij kreeg de patiënt intraveneuze sedatie

(midazolam/propofol) toegediend. Men spreekt van milde hypothermie indien de lichaamstemperatuur zich tussen 32 - 34°C bevindt.

Momenteel wordt er gekoeld volgens de nieuwe richtlijn,² waarbij de target temperatuur 36°C is, met een maximum van 37°C. Dit is het zogenaamde 'nieuwe' protocol, ofwel target temperature management protocol. Een hogere temperatuur dan 37 °C moet tenminste 72 uur na opname voorkomen worden, om neurologische schade door hyperthermie tegen te gaan.⁵ Om patiënten te sederen is er op de IC in VieCuri voor sevofluraan gekozen. Dit is een beademingsgas dat voor de algehele anesthesie wordt gebruikt. Het is een anestheticum met een lichte analgetische werking. Een van de redenen waarom er een nieuwe richtlijn voor de therapeutische koeling is, is dat een lagere lichaamstemperatuur als nadeel heeft dat er meer sedativa moeten worden toegediend om de gewenste temperatuur te bereiken. Uit literatuuronderzoek blijkt dat er geen verschil in mortaliteit is na koelen op de oude manier en koelen op de nieuwe manier.¹¹

Door het hanteren van een nieuw koelprotocol waarbij we een andere vorm van sedatie toepassen, namelijk sevofluraan, lijkt het alsof de hemodynamiek van de patiënt veranderd. Hieronder vallen met name een veranderende vochtbalans, inotropie/vasopressie, hartfrequentie, diurese en MAP. Een belangrijke parameter van de hemodynamiek is de afgesproken streef MAP. Er wordt gestreefd naar een optimale orgaanperfusie. Volgens de literatuur is dit het geval bij een minimale MAP van 65mmHg.^{6,7,8}

In VieCuri wordt een streef MAP van 75 mmHg gehanteerd, omdat de cerebrale perfusie dan waarschijnlijk beter is dan bij een MAP van 65 mmHg.¹⁵ De diurese moet minimaal 0,5-1,0ml/kg/uur zijn, volgens de landelijke richtlijnen en op de intensive care in VieCuri.

De MAP is een zeer belangrijke parameter, omdat deze rechtstreeks samenhangt met de cerebrale perfusie en mortaliteit op de intensive care.¹²

Omdat het koelprotocol in VieCuri recent gewijzigd is, is dit een goede reden om de variabelen van de hemodynamiek met elkaar te vergelijken. In dit artikel wordt daarom gepoogd een verschil aan te tonen in hemodynamische parameters bij patiënten die met verschillende koelprotocollen zijn behandeld na een out of hospital cardiac arrest.

Methode

Om de verschillen in hemodynamiek te meten tussen twee groepen patiënten is er gebruik gemaakt van een kwantitatief retrospectief observationeel onderzoek waarbij patiënten met een OHCA werden geïncludeerd.

De studie werd aangemeld bij het wetenschapsbureau en goedgekeurd door de Raad van Bestuur van het VieCuri medisch centrum te Venlo en is niet-WMO plichtig bevonden.

De patiënten die voor dit onderzoek geïncludeerd werden, zijn in twee groepen verdeeld. Voor de inclusie werden twee lokale databasesystemen gebruikt, namelijk Mediscore en Ezi-Chipsoft. In totaal zijn er in beide tijdsperiodes 59 patiënten met OHCA op de intensive care opgenomen. De inclusiecriteria bestonden uit het langer dan 2 dagen aan de invasieve beademing liggen, een EMV-score lager dan 8, patiënten ouder dan 18 jaar.

Niet-beademde intensive care patiënten en patiënten jonger dan 18 jaar werden geëxcludeerd. Daarnaast werden patiënten met een intra aortale ballonpomp (IABP) geëxcludeerd en patiënten die binnen 48 uur na opname overleden waren.

Groep 1 bestaat uit patiënten waarbij het oude koelprotocol, milde hypothermie (32-34 °C) werd toegepast. Deze patiënten werden van januari 2016 tot en met juni 2016 geïncludeerd. De patiënt werd opgenomen op de intensive care indien deze geïntubeerd was. Er werd direct na opname gestart met het hypothermie protocol. Zodra de patiënt op temperatuur was werd deze temperatuur (32 – 34 °C) stabiel gehouden gedurende 24 uur. Voor het koelen werden de Criticool en de Cure wrap gebruikt. De temperatuur werd gemeten door middel van een blaaskatheter met temperatuurprobe.

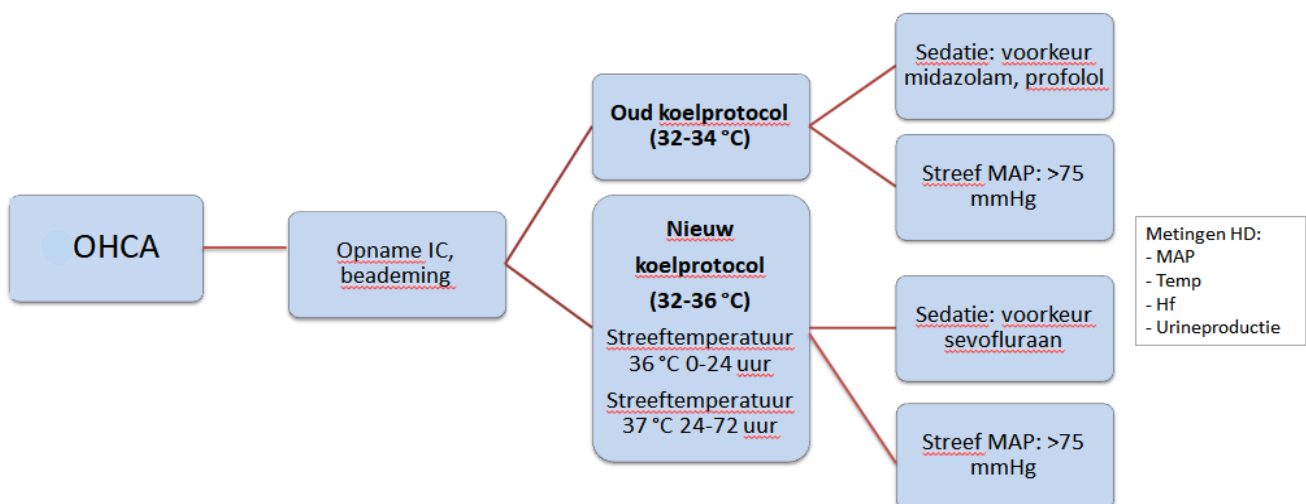
De patiënt kreeg gedurende de hypothermie fase ondersteuning met sedativa, veelal intraveneus. Indien de patiënt ging rillen werd er een spierverslapper gegeven. Na 24 uur koelen werd het koelen gestopt en de sedatie werd gestopt als de patiënt een temperatuur van 36,5 bereikt had (Figuur 1). Bij groep 2 werd het nieuwe koelprotocol, temperature management (32-36°C) toegepast. Deze patiënten werden van januari 2017 tot en met juni 2017 geïnccludeerd. De opname procedure op de intensive care was hetzelfde als bij de oude koelmethode. Echter is de temperatuur afwijkend. In het nieuwe hypothermie protocol wordt gestreefd naar een zo constant mogelijke temperatuur binnen het bereik van 32-36°C. Belangrijk is hierbij het strikt instellen van de temperatuurgrenzen op de monitor en koelmachine. Naast een afwijkende temperatuur, is ook de sedatie van de patiënt afwijkend ten opzichte van het oude koelprotocol. Dit gebeurt meestal niet met sedativa intraveneus, maar met een beademingsgas (sevofluraan) en fentanyl.

In beide groepen werden diverse parameters van de hemodynamiek met elkaar vergeleken. De MAP, hartfrequentie, temperatuur, urineproductie en de totale vulling werden ieder uur bijgehouden en genoteerd. In dit onderzoek is gekeken naar veranderingen in de MAP gedurende de 24 uur nadat het koelprotocol in werking was.

Gedurende 24 uur werden de volgende variabelen genoteerd: MAP, hartfrequentie, EMV-score, mortaliteit, urineproductie, vulling, noradrenaline, dobutamine, temperatuur, propofol, midazolam en sevofluraan.

Voor het verwerken van de gegevens werd gebruikt gemaakt van Excel en voor het analyseren van de resultaten SPSS. Normaal verdeelde variabelen werden met de Independent sample T test., niet-normaal verdeelde variabelen met de non-parametrische Mann Whitney U toets.

Figuur 1. Algoritme milde hypothermie koelprotocol versus target temperature management protocol na OHCA in VieCuri MC Venlo op de intensive care



Resultaten

Patiënten

In groep 1 (het oude koelprotocol) voldeden 13 patiënten aan de inclusiecriteria, in groep 2 (het nieuwe koelprotocol/TTM) 11 patiënten. De analyses werden uitgevoerd met in totaal 24 patiënten. In totaal zijn er 15 mannen en 9 vrouwen onderzocht. De gemiddelde leeftijd in groep 1 is 71 jaar en in groep 2 69 jaar. De EMV-score bij opname in beide groepen had een range van 3 – 6.

Bij opname werden onder andere de temperatuur en de MAP gemeten. De gemiddelde MAP bij opname in groep 1 was 84 mmHg (\pm SD 20,3) en in groep 2 76 mmHg (\pm SD 20,5). De gemiddelde temperatuur bij opname in groep 1 was 34,9 °C en in groep 2 34,8 °C.

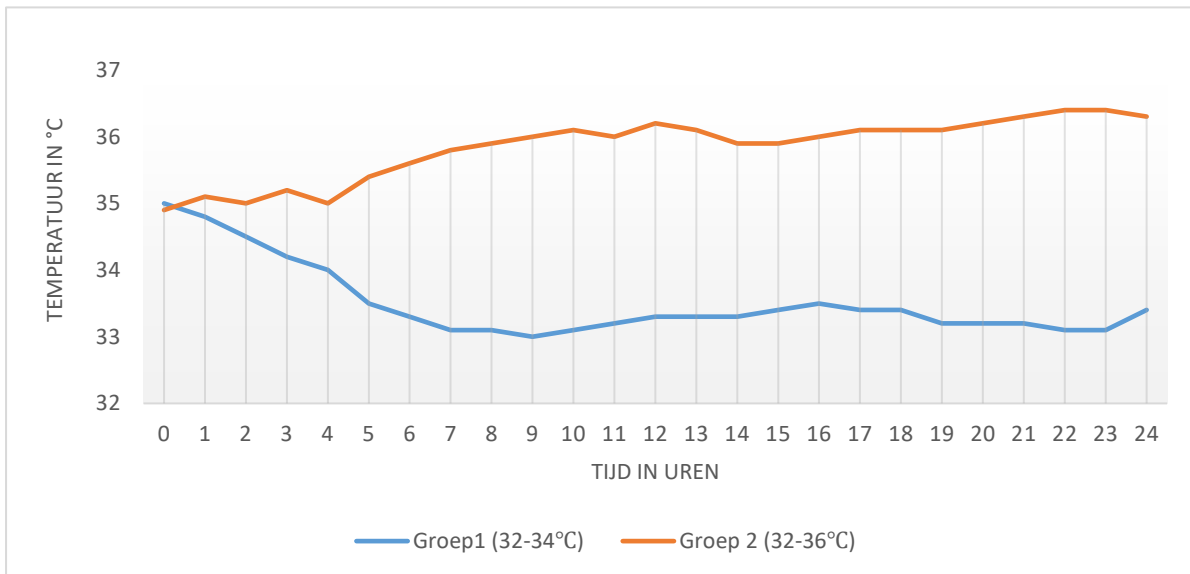
Alle kenmerken aan het begin van de studie zijn tussen beide groepen vergelijkbaar (tabel 1). Er zijn geen significante verschillen in de karakteristieken van beide studiegroepen.

Tabel 1. Karakteristieken studiepopulatie

Kenmerken	Groep 1: oude koelprotocol (N = 13)	Groep 2: nieuwe koelprotocol (N = 11)	p-waarde
Geslacht			
Man	9 (69,2%)	8 (72,7%)	
Vrouw	4 (30,8%)	3 (27,3%)	
Gemiddelde leeftijd in Jaren (\pm SD)	71 (\pm 10,9)	69 (\pm 15,7)	0,69
Gemiddelde MAP bij opname (mmHg)(\pm SD)	84 (\pm 20,3)	76 (\pm 20,5)	0,34
Gemiddelde temperatuur bij opname (°C)	34,9 (33,3 - 36,6)	34,8 (32,2 – 36,5)	0,66
EMV-score bij opname (range)	3 (3 – 6)	3 (3 – 6)	0,68
Gemiddelde beademingsduur in dagen (range)	5,3 (2 – 27)	3,9 (2 – 10)	0,56
Gemiddeld aantal ligdagen (range)	6 (2,1 – 29,8)	4,6 (2,1 – 14,9)	0,14

Temperatuur

De lichaamstemperatuur van de patiënten uit beide groepen werd vanaf opname ieder uur gemeten (figuur 2). Uit figuur 2 zijn duidelijk de verschillen in de target temperatuur tussen beide groepen af te lezen.

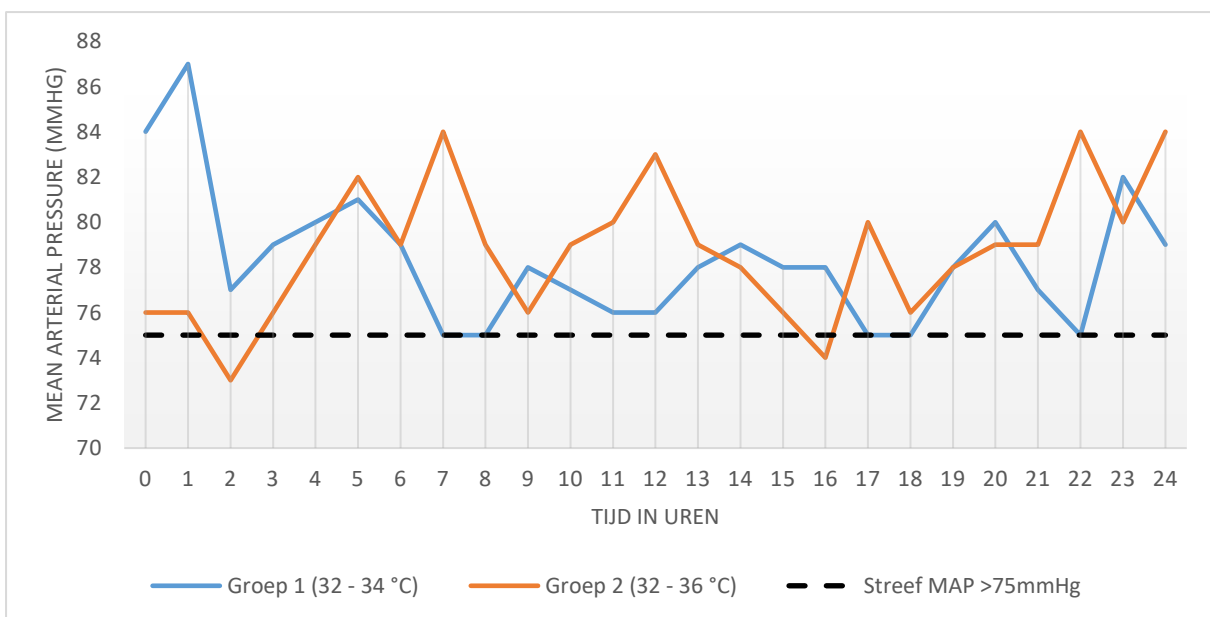


Figuur 2. Target temperatuur management

Mean arterial pressure

De MAP werd op de intensive care ieder uur vanaf de opname gemeten. Hieronder in de figuur zijn de gemiddelden van beide groepen patiënten in een grafiek gezet (Figuur 3). Na 12 uur is er in groep 1 een MAP van 76 mmHg en in groep 2 een MAP van 83 mmHg. In beide groepen zijn er pieken en dalen in de MAP. Op T = 2 vindt er in beide groepen een daling plaats in de MAP. Deze daling is statistisch niet significant.

Gedurende de hele opname werd bij alle patiënten de streef MAP van 75 mmHg aangehouden, zoals hieronder in de grafiek te zien is, is dat doel redelijk goed behaald.



Figuur 3. Gemiddelde mean arterial pressure (MAP) ieder uur na opname

Toediening van sedativa, inotropie en vasopressie

In groep 1 waarbij het oude koelprotocol van toepassing was, werden de meeste patiënten (92%) gesedeerd met midazolam (i.v.). Dit is significant meer dan het aantal patiënten in groep 2 dat midazolam kreeg ($p=0,02$). In totaal kreeg 61,5% van de patiënten uit deze groep propofol (i.v.). Ook dit is significant meer dan de patiënten uit groep 2 ($p=0,017$). Iets meer dan de helft van de patiënten (58%) kregen beide middelen toegediend. 15,3% kreeg het beademingsgas sevofluraan. Eén patiënt (7,6%) kreeg zowel midazolam, als propofol, als sevofluraan.

12 patiënten (92%) kreeg noradrenaline toegediend en 4 patiënten (30,7%) dobutamine. Al deze 4 patiënten kregen zowel dobutamine als noradrenaline.

In groep 2 werd 72,7% van de patiënten gesedeerd met sevofluraan. Dit is significant meer dan de patiënten uit groep 1 die sevofluraan kregen ($p=0,02$). 45% kreeg midazolam en 18% kreeg propofol. In deze groep kregen 2 patiënten (18%) zowel midazolam als propofol en kregen eveneens 2 patiënten (18%) midazolam en sevofluraan (Tabel 2a). Negen patiënten (81,8%) uit groep 2 kregen noradrenaline toegediend en hiervan kregen 2 patiënten (18,1%) naast de noradrenaline ook nog dobutamine.

Tabel 2a. Toediening van sedativa, inotropie en vasopressie

	Groep 1 (N = 13)	Groep 2 (N = 11)	p-waarde
Midazolam	12 (92%)	4 (45%)	0,02
Propofol	8 (61,5%)	2 (18%)	0,02
Sevofluraan	2 (15,3%)	8 (72,7%)	0,02
Noradrenaline	12 (92%)	9 (81,8%)	0,31
Dobutamine	4 (30,7%)	2 (18,8%)	0,40

Tabel 2b. Hoeveelheid sedativa, inotropie en vasopressie in de eerste 24uur

	Groep 1 (N = 13)	Groep 2 (N = 11)
Midazolam (ml) (mean)	2243 (172,5)	642 (49,4)
Propofol (ml) (mean)	2083 (160,2)	44 (3,4)
Sevofluraan (ml) (mean)	185 (14,2)	1088 (83,7)
Noradrenaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (mean)	18,97 (1,46)	32,52 (2,96)
Dobutamine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (mean)	346,7 (26,7)	55,9 (5,1)

Hemodynamiek

Naast de MAP is er verder gekeken naar verschillen in de hoeveelheid infusievloeistoffen, urineproductie, temperatuur, en hartfrequentie 24 uur na het starten met de koelprotocollen. Alleen de temperatuur is significant hoger in groep 2 ($p=0,000$). De overige hemodynamische variabelen verschillen niet significant.

Tabel 3. Hemodynamiek

	Groep 1	Groep 2	p-waarde	±SD	Minimum - maximum
Hoeveelheid infusievloeistoffen na 24 uur (ml)	3295,3	2505	0,21		270-10590
Urineproductie 24 uur (ml)	1565,3	1609,5	0,79		640-3840
Temperatuur na 24 uur (°C)	33,1	36,5	0,00	1,3	
Hartfrequentie na 24 uur (slagen/min)	65,7	73,4	0,22	15,4	
Gemiddelde MAP na 24 uur (mmHg)	84	80,2	0,32	7,7	

Mortaliteit en neurologische uitkomst

Bij opname is de EMV-score in beide groepen gelijk ($p=0,687$) (Tabel 4).

Na 48 uur is de EMV-score bijna significant ($p=0,05$), waarbij de patiënten in groep 2 een hogere en dus betere score hebben, in vergelijking met de patiënten uit groep 1. Het aantal overleden patiënten is niet significant verschillend tussen de groepen ($p=0,92$).

Tabel 4. Mortaliteit en neurologische uitkomst

Kenmerken	Groep 1: oude koelprotocol (N = 13)	Groep 2: nieuwe koelprotocol (N = 11)	p-waarde
Mediaan EMV-score bij opname (range)	3 (3 – 6)	3 (3 – 6)	0,68
Mediaan EMV-score na 48 uur (range/min-max)	9 (3 – 15)	13 (3 – 15)	0,05
Overleden	5 (38,4%)	4 (36,3%)	0,92

Discussie

In dit kwantitatief retrospectief observationeel onderzoek is er onderzoek gedaan naar de gemiddelde MAP bij patiënten na een OHCA die gekoeld werden volgens de oude of de nieuwe richtlijnen van het reanimatie-koelprotocol. De MAP is de belangrijkste parameter voor perfusie in mijn onderzoek. Er is bewust niet voor de cardiac output gekozen, omdat deze niet als standaard parameter gemeten wordt bij OHCA-patiënt. Het vergelijken van de MAP tussen patiënten op de intensive care die behandeld werden met het milde hypothermie koelprotocol 32 – 34°C versus het target temperature management protocol 32 – 36°C laat geen significant verschil zien. Wat opvalt is

dat beide groepen boven de gemiddelde MAP van 75mmHg blijven gedurende de eerste 24uur. Hieruit kunnen we concluderen dat we in VieCuri strikt de afgesproken streef MAP nastreven. Er zijn artikelen die een minimale MAP aanbevelen. De American Heart Association (AHA) adviseert een MAP van >65mmHg. De International Liaison Committee On Resuscitation (ILCOR) is hierin preciezer en raadt een range van 65 – 90 mmHg aan.¹⁴ We kunnen concluderen dat we een juiste streef MAP hanteren tijdens het koelen in VieCuri Venlo.

Er is een opvallende daling in de MAP 2 uur na het starten van het koelprotocol in beide groepen. In groep 2 komt de MAP zelfs net onder de streefwaarde van >75 mmHg uit. Een mogelijke verklaring voor daling in de MAP in beide groepen, kan het effect van de sedativa zijn, dat rond dit tijdstip begint in te treden. Mogelijk dat de sedativa voor cardiodepressie en daling van de stress zorgt. Inactivatie van het sympathisch zenuwstelsel speelt hierin een belangrijke rol.

In figuur 3 is zichtbaar dat de MAP gedurende de koelprocedure in beide groepen piekt en daalt. Hiermee wordt des te meer bevestigd dat het een hemodynamische waarde is, die variabel is en door meerdere factoren beïnvloed kan worden. Hieronder vallen onder andere de sedativa, inotropie en vasopressie. Tevens is er nog de invloed van het post cardiac arrest syndroom, dat kan ontstaan na een cardiac arrest.

Er werden verschillende soorten sedativa gebruikt in beide groepen. In groep 1 werd vooral midazolam en propofol gebruikt en in groep 2 sevofluraan. De farmacokinetiek van de verschillende vormen van sedativa kunnen van invloed zijn op de MAP. Deze zijn in dit onderzoek niet nader onderzocht. Er is meer onderzoek nodig naar de farmacokinetische eigenschappen van de verschillende soorten sedativa in beide groepen.

Het nieuwe koelprotocol is in juni 2016 geïntroduceerd. Er zijn dus patiënten in het oude koelprotocol gekoeld met de huidige sedatie namelijk, sevofluraan. Er is niet onderzocht of sevofluraan sedatie voor meer inotropie gebruik zorgt ten opzichte van het conventionele sederen. Hiervoor is verder onderzoek nodig.

De halfwaardetijd van sevofluraan is korter, waardoor patiënten sneller neurologisch beoordeeld kunnen worden en waardoor de ligduur mogelijk ook korter is.¹³ Een interessante uitkomst in dit onderzoek is dat de EMV-score na 48 uur bijna significant hoger is in groep 2 ($p=0,05$). Dit zou met de hogere target temperatuur van groep 2 te maken kunnen hebben. Anderzijds zou dit ook kunnen komen doordat de halfwaardetijd van midazolam vele malen langer is dan die van sevofluraan, waardoor de neurologische beoordeling bij de oude groep later plaatsvindt dan na 48uur. In groep 2 zouden minder sedativa nodig moeten zijn doordat de normale temperatuur (36,5°C) sneller bereikt is waardoor de periode van herstel van bewustzijn eerder plaats kan vinden. Dit zou een effect op de EMV-score kunnen hebben.

Er is geen significant verschil in het aantal overleden patiënten. Hiervoor zijn de groepen te klein.

Er zou nog de vraag gesteld kunnen worden of het nog van invloed op de MAP is dat de patiënten uit groep 1 meer moeten worden opgewarmd dan de patiënten uit groep 2. Hier is in dit onderzoek niet specifiek naar gekeken. Verder onderzoek is hiervoor nodig.

Naast de MAP zijn er veel andere variabelen, die in dit onderzoek als confounder kunnen worden gezien. Een belangrijke tekortkoming van dit onderzoek is dat er geen onderscheid gemaakt wordt in het type sedatie en de invloed hiervan op de MAP. Het rillen van de patiënt, waardoor de patiënt opwarmt, is niet als variabele in dit onderzoek meegenomen. De ernst van hartfalen post-resuscitatie werd ook niet onderzocht. Er wordt geen standaard trans thoracale echo van het hart gemaakt om dit te meten. De behandelingen op de hartkatheterisatiekamer kunnen van invloed zijn op de uitkomsten van de MAP, maar zijn echter niet meegenomen in dit onderzoek. Door de confounders wordt het lastig om harde conclusies te kunnen trekken over de invloed van het nieuwe koelprotocol op de MAP, in vergelijking met het oude koelprotocol. Beter zou zijn als er bijvoorbeeld voor één

bepaalde sedatiemethode gekozen zou worden per koelprotocol. De impact van het onderzoek is matig tot zwak, dit komt met name door de kleine groep.
Om iets te kunnen zeggen over de verschillende koelprotocollen en de EMV-score na 48 uur zal er gerandomiseerd onderzoek moeten plaatsvinden.

Conclusie

Dit is de eerste studie in VieCuri Venlo die retrospectief gekeken heeft naar de verschillen in MAP tussen het koelen met 32-34°C en koelen met 32-36°C. Hierbij is er geen significant verschil tussen beide groepen in de MAP aangetoond. Concreet betekent dat, dat beide koelprotocollen geschikt zijn om een goede MAP te bereiken, met als gevolg een mogelijk betere neurologische uitkomst en lagere mortaliteit bij patiënten na een OHCA. Echter, de groepen in deze studie zijn klein. In de toekomst zal er verder onderzoek gedaan moeten worden met een grotere patiëntenpopulatie om significante verschillen in de MAP aan te tonen.

Referenties

1. Nederlandse hartstichting
2. Nederlandse reanimatie raad. *Post-reanimatiebehandeling voor volwassenen.*
3. Polderman KH. *Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries.* *Lancet.* 2008;371:1955–69
4. J. Arrich. *Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation (review).* *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 15;2:CD004128
5. A. Zeiner. *Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome.* *Arch Intern Med.* 2001 Sep 10;161(16):2007-12.
6. SA Bernard. *Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia.* *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):557-63.
7. C.H. Wang. *Optimal blood pressure for favorable neurological outcome in adult patients following in-hospital cardiac arrest.* *Int J Cardiol.* 2015 Sep 15;195:66-72. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.131. Epub 2015 May 22.
8. K. Ameloot. *Hemodynamic targets during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A prospective observational study.* *Resuscitation.* 2015 Jun;91:56-62.
9. A. Jerath. *Safety and Efficacy of Volatile Anesthetic Agents Compared With Standard Intravenous Midazolam/Propofol Sedation in Ventilated Critical Care Patients: A Meta-analysis and Systematic Review of Prospective Trials.* *Anesth Analg.* 2016 Nov 8
10. J. Vincent et al. *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study.* *Critical Care Medicine.* 34(2):344-53, FEB 2006
11. N. Nielsen et al. *Targeted temperature management after cardiac arrest.* *N Engl J Med* 2014;370:1360
12. S.Trzeciak et al. *Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest.* *Crit Care Med* 2009; 37:2895–2903
13. J. Herzog -Niescery. *Inhaled anesthetic agent sedation in the ICU and trace gas concentrations: a review.* *J Clin Monit Comput* 2017
14. M.E. Beylin et al. *Higher mean arterial pressure with or without vasoactive agents is associated with increased survival and better neurological outcomes in comatose survivors of cardiac arrest.* *Intensive Care Med* 2013 39:1981–1988
15. Ameloot et al. *Resuscitation* 91 2015 56–62